Die
Wirkung der Narcotica auf die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarkes.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 5. August 1898

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Arthur Fränkel

aus Neustadt (Oberschlesien).

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. Franz Bruck.
- Dr. med. Wilhelm Karo.
- Cand. chem. Kurt Fränkel.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)

Linienstrasse 158.

Aus einer von der

Berliner medizinischen Fakultät gekrönten Preisarbeit.

Mit einigen nachträglichen Änderungen und Zusätzen.

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/diewirkungdernar0000arth

Die Berliner medicinische Fakultät hatte für das Studienjahr 1897/98 folgende Preisaufgabe gestellt:

„Es soll der Einfluss, welchen einige Substanzen auf die Ganglien des Centralnervensystems ausüben, mikroskopisch untersucht werden. Es sei besonders für die Untersuchung die Anwendung folgender chemischen Körper empfohlen: Strychnin, Brucin, Pikrotoxin, Morphin, Codeïn, Narcotin, Narceïn, Thebaïn, Chloralhydrat, Chloroform, Bromsalze, Physostigmin, Silber- und Zinksalze."

Bei der Bearbeitung dieser Aufgabe habe ich grössere Schwierigkeiten gefunden, als sich voraussehen liessen; deshalb musste ich mich, da die Arbeit innerhalb einer begrenzten Zeit abzuschliessen war, auf die Untersuchung folgender Gifte beschränken: Strychnin, Brucin, Thebaïin, Pikrotoxin, Morphin, Chloralhydrat, Chloroform, Äther, Curare und Physostigmin.

Über die Einzelheiten der dabei gewonnenen Ergebnisse, insbesondere über die Art der Veränderungen, werde ich demnächst an anderer Stelle berichten.

Hier will ich nur eine Frage behandeln, die zwar praktisch von geringer Bedeutung, aber theoretisch von Interesse ist, die Frage: „Wirken die Narcotica überhaupt auf die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarkes?“

Für die Fälle, wo geringe Dosierung nur einfachen Schlaf erzeugt, hat diese Frage keine Bedeutung, denn hier sehen wir klinisch keine funktionelle Störung des Rückenmarkes; es kann also unter diesen Umständen nicht auffallen, wenn wir auch anatomisch eine Einwirkung vermissen. Anders verhält es sich mit der schweren Vergiftung, wo sich durch Erschlaffung der Extremitäten und gänzlichen Mangel des Muskeltonus das Rückenmark als vollkommen gelähmt, also als hochgradig afficiert erweist. Wenn wir in solchen Fällen keine Veränderung der motorischen Zellen nachweisen können (und daraus den Schluss auch auf funktionelle Intaktheit ziehen), so widerspricht dieser negative Befund den Vorstellungen, die wir uns bisher über die Wirkungsweise der Narcotica gemacht haben.

Ich will nur zwei Beispiele herausgreifen. In dem Compendium der Arzneiverordnung von Liebreich und Langgaard finden wir über das Chloralhydrat die Worte: „Es wird zuerst das Grosshirn betroffen, darauf Rückenmark, Medulla oblongata und schliesslich das Herz“. — Lewin sagt in seinem Lehrbuch der Toxikologie: „Wo Ganglien sind, da greift

Morphin an," und hebt diesen Satz sogar durch gesperrte Schrift hervor. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Nervenzellarten wird also nicht gemacht. Diese Unterlassung lässt demnach die Vorstellung zu, dass auch die motorischen Vorderhornzellen betroffen werden.

Ich bin nun durch meine Untersuchungen zu der entgegengesetzten Anschauung gekommen.

Kaninchen und Hunde haben mir als Versuchstiere gedient. Sie wurden der akuten Vergiftung unterworfen, so dass das Maximum der Versuchsdauer 12 Stunden betrug. Genauere Angaben finden sich in den Versuchsprotokollen, die ich im Auszug als Anhang dieser Arbeit mitteile. (Seite 23.) Für die mikroskopische Untersuchung habe ich ausschliesslich die Nisslsche Methode verwendet.

Mit ihrer Hilfe konnte ich feststellen, dass Strychnin, Brucin, Thebaïn und Pikrotoxin deutliche und konstante Veränderungen an den motorischen Vorderhornzellen erzeugen; dagegen ergaben Morphin, Chloralhydrat, Chloroform, Äther und Curare solche Veränderungen nicht.

Hier lag zunächst die Schlussfolgerung nahe: die Erregung der Zelle (durch die Krampfgifte Strychnin, Brucin, Thebaïn, Pikrotoxin) ist durch die Nisslsche Methode nachweisbar, die Lähmung der Zelle durch die Narcotica Morphin, Chloralhydrat, Chloroform, Äther) ist durch dieselbe Methode nicht nachweisbar.

Diese Folgerung erwies sich aber als irrtümlich durch die Versuche mit Physostigmin. Dieses Gift lähmt die motorischen Centren ohne vorhergehende Erregung, man hätte also analog den Narcoticis keine Zellveränderungen erwarten dürfen. In Wirklichkeit ergaben sich jedoch deutliche und konstante Veränderungen, und zwar dieselben wie bei den Krampfgiften. Die Folgerungen über die Specificität der Giftwirkung, die sich aus dieser Thatsache ergeben, lasse ich hier unerörtert und betone nur, dass Physostigmin überhaupt Veränderungen an den motorischen Vorderhornzellen erzeugt.

Wenn wir von Curare absehen, wo das negative Ergebnis nichts Befremdendes hat, ergiebt sich demnach folgende Gruppierung der von mir untersuchten Gifte:

I. Krampfgifte

Strychnin, Brucin, Thebaïn, Pikrotoxin
(mit anatomischer Läsion)

II. Lähmende Gifte

a) ohne anatomische Läsion:
Morphin, Chloralhydrat, Chloroform, Äther.

b) mit anatomischer Läsion:
Physostigmin.

Aus dieser Feststellung ergeben sich zwei Möglichkeiten:

1. die Nisslsche Methode lässt nicht notwendig eine kranke Zelle als krank erkennen; dann wäre also die Wirkung der Narcotica auf die motorische

Vorderhornzelle zwar vorhanden, aber durch die Nisslsche Methode nicht nachweisbar, — oder

2. die motorische Vorderhornzelle wird durch die Wirkung der Narcotica gar nicht krank gemacht, in ihrer Funktionsfähigkeit nicht gestört.

Wir haben die Thatsache festgestellt, dass Gifte von ganz entgegengesetzter funktioneller Wirkung — Krampfgifte einerseits, Physostigmin andererseits — Zellveränderungen, und zwar übereinstimmende Zellveränderungen herbeiführen und durch die Nisslsche Methode nachweisen lassen; wir sehen im Gegensatz dazu, dass sich bei einer Gruppe lähmender Gifte (Narcotica) keine Zellveränderungen zeigen, bei einem andern lähmenden Gift deutliche Veränderungen. Es ist gar nicht einzusehen, warum gerade die Wirkung der Narcotica im Zellbilde nicht zum Ausdruck kommen sollte. Die erste der aufgestellten Möglichlichkeiten hat demnach sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich.

Damit ist jedoch die zweite Möglichkeit noch nicht als zutreffend erwiesen, denn die Thatsache, dass wir mit der Nisslschen Methode keine Veränderungen finden, kann natürlich so lange nicht als Argument benutzt werden, als wir über die Bedeutung dieser Veränderungen überhaupt im Unklaren sind. Für die Beweisführung ist das Ergebnis der Untersuchung mit der Nisslschen Methode vorläufig als Unbekannte anzusehen, es kann wohl zu einer De-

duction anregen, darf aber zunächst nicht selbst in Rechnung gezogen werden. Erst wenn auch andere Thatsachen im gleichen Sinne sprechen, können wir die Ergebnisse der Nisslschen Methode zur Unterstützung unserer Meinung geltend machen.

Versuchen wir also eine Aufklärung zunächst ohne Rücksicht auf das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung.

Das Physostigmin verursacht eine vollkommene Lähmung der Extremitäten. Bewusstsein und Sensibilität bleiben zunächst intakt; sie schwinden erst bei so grossen Dosen, dass zur Erhaltung des Lebens künstliche Atmung notwendig ist. Dieser Verlust des Bewusstseins und der Sensibilität kann hier ausser Betracht bleiben, da die motorische Störung, auf die es uns ja allein ankommt, schon viel früher entwickelt ist; ausserdem braucht er garnicht in der in der direkten Wirkung des Giftes auf die nervösen Centra gesucht zu werden, sondern kann sehr wohl in den abnormen Circulationsverhältnissen, die das Gift bei starker Dosierung herbeiführt, seine Erklärung finden. Ich berücksichtige also nur das Stadium, wo, wie man sich leicht überzeugen kann, Bewusstsein und Sensibilität intakt, die Motilität aber schwer geschädigt ist.

Um dieses klinische Bild zu erzeugen, muss notwendigerweise der Angriffspunkt des Giftes im motorischen Distalneuron sitzen. (Es stimmt also mit

unseren Vorstellungen vollkommen überein, dass wir durch die Nisslsche Methode Veränderungen der motorischen Vorderhornzelle finden.)

Anders bei den Narcoticis. Sie beseitigen ausser dem Bewusstsein zunächst die Sensibilität. Nach den gegenwärtig geltenden Anschauungen der Physiologien ist aber vollkommener Mangel der Sensibilität allein schon genügend, um die Bewegungsfähigkeit und den Muskeltonus aufzuheben. Die klinische Erscheinung z. B. der schweren Chloralhydratvergiftung kann also vorhanden sein, ohne dass wir eine Affection des motorischen Distalneurons voraussetzen müssten. (Die Intaktheit dieses Neurons träfe also zusammen mit dem negativen mikroskopischen Befund an der motorischen Vorderhornzelle.)

Das klinische Bild der Vergiftung spricht demnach nicht gegen meine Anschauung, ebensowenig natürlich der Umstand, dass sich die Gifte überhaupt den verschiedenen Nervenzellarten gegenüber elektiv verhalten können. Gerade das Physostigmin ist ja ein gutes Beispiel dafür.

Ferner spricht mit grosser Wahrscheinlichkeit für die funktionelle Intaktheit der motorischen Vorderhornzellen der Umstand, dass durch Narcotica die Atmung nicht beeinträchtigt wird, dass also ein Teil der motorischen Vorderhornzellen ganz sicher ungeschädigt bleibt, während doch der Physostigmintod ein Atmungstod ist. In den seltenen Fällen, wo z. B.

Chloralhydrat und Chloroform nicht Herzstillstand, sondern Atmungsstillstand erzeugen, geht doch dieser Stillstand nicht von den Projectionen der einzelnen Atmungsmuskeln in den grauen Vordersäulen aus, sondern von dem allgemeinen Atmungscentrum. Dieses aber ist ein sehr compliciertes Gebilde, und es sind sicherlich nicht bloss Homologa der motorischen Vorderhornzellen, die es zusammensetzen. Wir können uns z. B. sehr wohl vorstellen, dass die homologen Elemente völlig intakt bleiben und der Atmungsstillstand durch Lähmung von Associationseinrichtungen zu Stande kommt.

Einen bündigen Beweis für die erhaltene Funktionsfähigkeit kann aber allein das physiologische Experiment liefern, indem es durch Reizung eine Thätigkeit der Zelle auslöst.

Indessen, „es herrscht bis in die gegenwärtige Zeit keine Übereinstimmung der Ansichten darüber, ob das Rückenmark (ähnlich wie ein peripherer Nerv) reizbar sei, — oder ob es sich gerade durch die merkwürdige Eigentümlichkeit auszeichne, dass die meisten seiner Leitungsbahnen und Ganglien gegen direkte elektrische und mechanische Reize reactionslos sind“ [Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 1889]. Die entsprechenden Versuche sind zumeist am Frosch gemacht worden. Besteht nun schon über die Resultate beim Kaltblüter keine Sicherheit, so war es natürlich sehr wenig aussichts-

voll, am Säugetiere einen Versuch mit mechanischer und elektrischer Reizung des narkotisierten Rückenmarkes zu machen. Indessen für chemische Reizung bestand kein Hindernis. Bevor ich jedoch den Verlauf eines solchen Experimentes berichte, will ich mich hier auf eine Arbeit von J. Bernstein berufen, der bei Untersuchungen „über die physiologische Wirkung des Chloroforms“ zu Ergebnissen kam, die, wie ich glaube, sehr wohl für meine Anschauung verwertbar sind. Diese Arbeit ist erschienen in Moleschotts „Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere“ X. Band, Giessen 1870. Da das Original nicht sehr verbreitet zu sein scheint, halte ich es für zweckmässig, den betreffenden Abschnitt hier wörtlich wiederzugeben.

„Wirkung des Chloroforms auf die Nervencentra.

Nach dem bisherigen Stand unserer Kenntnisse über die Funktionen des Nervensystems und nach den Ergebnissen der vorangegangenen Versuche, wird niemand Anstand nehmen, denjenigen Ort, auf welchen das Chloroform seinen Angriff richtet, in die Ganglienzellen zu verlegen. Man könnte freilich auch der Meinung sein, dass das Chloroform auf die centralen Nervenfasern einen lähmenden Einfluss ausübe. Aber warum wollte man annehmen, dass die

Einwirkung des Giftes auf dieselben eine andre sei als auf die peripherischen Nerven? Ausserdem wissen wir ja aus Erfahrung, dass in der Chloroform-Narkose das Bewusstsein schwindet, und es ist unwahrscheinlich, dass dasselbe in andern Elementarteilen als in Ganglienzellen seinen Sitz haben solle.

Diejenigen Ganglienzellen, welche der Untersuchung am nächsten liegen und über deren Natur wir am meisten, wenn auch nur wenig wissen, sind die des Rückenmarks. Wir wissen, dass die Vorderhörner motorische grosse und die Hinterhörner kleine sensible Ganglienzellen enthalten, und in neuester Zeit sind noch anderweitige histologische Unterschiede derselben aufgefunden worden. Es ist daher zunächst die Frage zu entscheiden, ob das Chloroform auf beide Arten von Ganglienzellen in gleicher Weise oder verschieden einwirke.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass vor Allem die sensibeln Ganglienzellen bei der Lähmung der Centren beteiligt sind. Es schwindet ja in der Narkose bei Menschen und Tieren zunächst die Sensibilität, und es bleibt keine Erinnerung an empfundene Schmerzen nachher zurück. Man kann also nicht annehmen, dass das Fehlen von Schmerzensäusserung etwa eine Folge der Lähmung motorischer Apparate sei wie bei der Curarevergiftung, sondern es muss eine Lähmung der sensiblen Ganglienzellen vorhanden sein.

Eine andre Frage ist, ob nun die motorischen Ganglienzellen ebenfalls und in demselben Masse diesem Einfluss des Chloroforms unterworfen sind. Schon eine einfache Erfahrung lehrt, dass hier Ausnahmen vorkommen. Denn wir wissen, dass die Atembewegungen noch fortdauern in einem Stadium, in welchem keine Reflexbewegungen auf sensible Reize mehr erzeugt werden können. Es sind also gewisse motorische Centren noch intakt, wenn die sensibelen bereits vollkommen gelähmt sind.

Wie verhalten sich nun die übrigen motorischen Centren in dieser Beziehung?

Bei den vielen Versuchen, die ich im Laufe dieser Untersuchung an chloroformirten Fröschen anstellte, war mir sehr bald eine Erscheinung aufgefallen, die für die eben aufgeworfene Frage von Bedeutung ist. Ich bemerkte sehr häufig, dass Frösche, die anscheinend ganz unerregbar waren, im Beginn der Lähmung wenn die Atmung eben erst aufgehört hatte, dennoch auf gewisse Weise zur Reaktion veranlasst werden können. Kneipt man in gewöhnlicher Weise mässig stark irgend eine Extremität, so sieht man kein Zeichen von Schmerz irgendwo auftreten. Reizt man aber stärker und am besten ein und dieselbe Stelle mehrere Male hintereinander, so erhält man nicht allein oft Reaktionserscheinungen, sondern — was dabei wichtig ist — solche, die von ganz kräftigen Bewegungen der Extremitäten begleitet sind. Dabei

sieht man fast jedesmal den Frosch einen Atemzug ausführen. Dann verfällt er wieder in vollkommene Ruhe und macht keine spontanen Bewegungen mehr.

Diese heftigen Bewegungen, welche nach eben eingetretener Wirkung des Chloroforms bei starker Reizung sich zeigen, unterscheiden sich von denen im normalen Zustande dadurch, dass sie unzweckmässig und ungeschickt ausgeführt werden, aber sie deuten darauf hin, dass das Tier noch eine gewisse Herrschaft über die motorischen Apparate besitzt. Dagegen ist das Gefühl für das Mass der Bewegungen verloren gegangen; die sensibelen Centren empfinden weder die Lage der Glieder noch sind sie im Stande, das Muskelgefühl zu vermitteln, und die Bewegungen machen daher den Eindruck, als wenn die hintern Wurzeln der Rückenmarksnerven durchschnitten wären.

Eine andre Erscheinung, die mit der eben angeführten übereinstimmt, bemerkte ich an Fröschen, deren verlängertes Mark bereits seit 24 Stunden vom Rückenmark getrennt war. Wurden diese Frösche chloroformirt, so gelang es mir zuweilen, ein solches Stadium der Vergiftung abzupassen, in welchem auf Reizung der untern Extremitäten keine Reflexbewegungen mehr, wohl aber noch solche auf Reizung der obern Extremitäten entstanden. In einigen solchen Fällen sah ich nun, dass, wenn die obern

Extremitäten gereizt wurden, nicht nur in diesen, sondern auch in den untern Reactionen eintraten.

Ich vermute, dass sich bei diesen Tieren ein Collateralkreislauf aus den Beckengefässen zu den untern Teilen des Markes hergestellt hatte, dass das Gift infolge dessen nur langsam im Rückenmark von unten nach oben vordrang, so dass die untere Hälfte bereits davon ergriffen, die obere noch intakt war. Dennoch konnten in den hinteren Extremitäten noch Reflexe zu Stande kommen, wenn die vorderen gereizt wurden.

Dies Alles führte mich zu der Vermutung, dass es ein Stadium der Narkose giebt, in welchem die sensibeln Ganglienzellen zwar gelähmt, die motorischen Ganglienzellen dagegen nicht wesentlich in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Wenn sich die Sache so verhält, erklären sich leicht die oben angeführten Erscheinungen. Ist die Vergiftung nur schwach, so wird die Leitungsfähigkeit der sensibeln Ganglienzellen in dem Masse abnehmen oder ein gewisser Leitungswiderstand wird in dem Masse zunehmen, dass mässig starke Erregungen nicht mehr wirken. Starke und häufig wiederholte Reize vermögen dagegen diesen Widerstand zu durchbrechen, und ist dies geschehen, so lösen sie entsprechend starke Reflexe aus, wenn die motorischen Ganglienzellen nicht afficiert sind.

Auch die zweite Erscheinung erklärt sich. Hier

sind die sensibeln Ganglienzellen der untern Rückenmarkshälfte gelähmt, und es erscheinen keine Reflexe auf Reize der hintern Extremitäten. Die obere Hälfte des Markes ist aber unvergiftet und sie vermittelt nicht allein Reflexe in den vordern Extremitäten, sondern sendet auch ihre Erregungen zu den nicht gelähmten motorischen Ganglienzellen der untern Hälfte, und es entstehen in den Hinterbeinen Bewegungen.

Ich suchte nun nach einem strengen experimentellen Beweis für die gemachte Annahme. Man sieht, dass hierzu weiter nichts erforderlich ist, als einen Teil der Nervencentra vor der Einwirkung des Giftes zu schützen ohne die Continuität des Nervensystems zu stören. Das oben angegebene Mittel, bestehend in der Abtrennung des verlängerten Markes, um den Collateralkreislauf von hier zu erzeugen, ist für diesen Zweck viel zu unsicher und problematisch.

Durchschneidet man das Mark an einer Stelle, so kann man die unter dem Schnitt gelegene Hälfte desselben in normaler Erregbarkeit erhalten, während die obere Hälfte durch Chloroform vollständig gelähmt wird. Da die wesentliche Ursache dieser Erscheinung die Aufhebung der Blutbahn in der untern Hälfte ist, so muss sie sich auch erzeugen lassen, wenn es gelingt, der untern Hälfte die Blutzufuhr abzuschneiden, ohne das Mark selbst zu ver-